6

Aus dem pathologischen Institut zu Leipzig
(Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Marchand.)

Ueber das

primäre Bronchial- und Lungencarcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Walther Kretschmer,
aus **Langenburg** (Württemberg)
z. Z. Assistent der med. Univ.-Poliklinik zu Heidelberg.

Leipzig
Druck von Bruno Georgi.
1904.

Aus dem pathologischen Institut zu Leipzig
(Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Marchand.)

Ueber das primäre Bronchial- und Lungencarcinom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig

vorgelegt von

Walther Kretschmer,
aus **Langenburg** (Württemberg)
z. Z. Assistent der med. Univ.-Poliklinik zu Heidelberg.

Leipzig
Druck von Bruno Georgi.
1904.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
zu Leipzig. 26. November 1903.
Referent: Herr Geh. Med. Rat Prof. Dr. Marchand.

Meinen lieben Eltern

und dem Andenken meines verstorbenen Onkels

Dr. phil. et med. Immanuel Mögling

Privatdozent für Chirurgie in Tübingen

in Dankbarkeit gewidmet.

Motto: „Dem Wesen der Geschwulstbildung werden wir, wie mir scheint, nur auf dem Wege der Histogenese nahekommen. Diese ist ihrerseits die notwendige Vorbedingung der Erforschung der Ursache.“
(Marchand: Verhandlg. der deutsch. path. Gesellsch. in München 1900, S. 92).

Im Verhältnis zu anderen Organen ist die Lunge bzl. der von ihr ausgehenden primären Carcinome entschieden bisher etwas stiefmütterlich behandelt worden, abgesehen von einer grossen Serie casuistischer Beiträge, als Dissertationen, in denen sich die histogenetische Seite mit wenig Ausnahmen z. B. W. Ehrich (1) nicht so ausführlich behandelt findet, dass man sich aus der Lektüre derselben ein klares Bild machen kann. Eine besonders auch durch die kritische Sichtung des in der Literatur niedergelegten Materials wertvolle Studie von Pässler (2) und neuerdings von P. Dömeny (44), sowie auf die Histogenese eingehende Artikel von Chiari (3) und Ribbert (4) sind das hauptsächlich verwertbare Material in der Literatur.

Im patholog. Institut in Leipzig sind vom Jahr 1900 bis 1902 6 primäre Bronchial- und Lungencarcinome zur Sektion gekommen, deren Bearbeitung Herr Geheimrat Marchand die Güte hatte mir zu überlassen, wofür ich gleich hier meinem verehrten Lehrer meinen ergebensten Dank aussprechen möchte.

Bevor ich die Besprechung der einzelnen Fälle beginne, möchte ich hervorheben, dass die klinische Seite ausser Acht gelassen wurde. Es wurde daher nur die klinische Diagnose, wie sie bei der Sektion bekannt wurde, beigefügt.

Die Bezeichnung „primäres Lungencarcinom“, welche oft in weiterem Sinne gebraucht wird, ist streng genommen nur auf die von dem Epithel der Alveolen und der kleinsten Bronchiolen ausgehenden Geschwülsten anwendbar. Alle übrigen sogenannten primären Lungencarcinome sind Bronchialcarcinome.

Ich lasse nun die von mir selbst untersuchten Fälle folgen:

Fall I. M.-D., Ph., 44 J., Rittergutsinspektor S.N. 552/00. (Obducent: Herr Geh.-Rat Marchand.)

Aus dem Sektionsprotokoll:

Klin. Diagn.: Neoplasma pulm. Rekurrenslähmung, Infiltratio pulm. sin. Sekundäre Gangrän, Cavernen und Bronchektasien, zeitweiser Verschluss des Bronchus.

Anatom. Diagn.: Carcinoma bronch. lob. sup. sin., Gangräna lob. sup. sin. et Empyema gangraenosum incapsulat. (Obliteratio fere completa ram. sin. art. pulmonalis). Infiltratio carcinomatosa pericardii, Pericarditis fibrinosa Degeneratio n. vagi partialis ex infiltratione carcinomatosa. Pneumonia lobularis pulmon. dextr. Oedema pulmonum.

Grosse, abgemagerte Leiche, Thorax stark gewölbt. Die r. Lunge liegt weit vor, die l. Lunge ist zurückgelagert und innig mit der Brustwand verwachsen. Nach Eröffnung des Herzbeutels sieht man links oben an der Innenfläche des Perikards eine weisse und derbe Masse, welche vom Perikard auf das Herz übergreift. Diese Geschwulstmasse erstreckt sich am vorderen Umfang des Stammes der r. art. pulmonalis bis an die Basis derselben.

Der Stamm des N. vagus sin. ist an der Stelle, wo er sich um den arcus herumschlägt, in die Geschwulstmasse eingebettet und augenscheinlich stark verändert, ungefähr auf eine Strecke von 2 cm; am oberen Teil erscheint der Vagus etwas angeschwollen. Der ram. recurrens tritt nach dieser Einschliessung frei hervor.

Lungen: Die oben erwähnte, die art. pulm. umgebende, feste Geschwulstmasse, offenbar eine Neubildung greift über auf das benachbarte Gewebe der Pleura mediastinalis und ist auch mit dem Oberlappen der lk. Lunge sehr fest verwachsen.

Die Spitze des Oberlappens u. der nach unten u. vorne angrenzende Teil ist stark eingesunken und enthält auf dem Durchschnitt eine umfangreiche, unregelmässig-buchtige Höhle, die mit schmierig-schwärzlichen Massen gefüllt ist. Die Höhle erstreckt sich nach hinten und abwärts bis zur unteren Grenze des Oberlappens, der mit dem Unterlappen verwachsen

ist. Nach vorn bildet sich eine Ausbuchtung bis in die Gegend der Lingula des Oberlappens und erreicht dabei den vorderen Rand der Lunge. Hier ist die Höhle umgeben von derben teils bindegewebigen Wucherungen teils schmutzig blassgrau gefärbten infiltrierten Partien des Lungenparenchyms.

Der Hauptstamm des Bronchus des lk. Oberlappens ist unmittelbar an seinem Abgang mit einer unregelmässig ulcerierten Innenfläche versehen, an welcher sich teilweise einige höckerige Trümmer von weicher Geschwulstmasse finden. Nach kurzem Verlauf verschwindet dieser Bronchus innerhalb der Infiltration der aus Zerfall hervorgegangenen Höhle und lässt sich z. T. noch an Resten der erhaltenen Knorpelstücke erkennen, die in den zerfallenen Teil hervorragen.

Parenchym des Unterlappens grösstenteils weich, etwas spärlich lufthaltig, nach vorne z. T. etwas atelektatisch und ödematös durchtränkt. Das Parenchym im Bereich des rechten Mittel- und Unterlappens zeigt eine Anzahl graurötlicher Verdichtungen, die nicht scharf abgegrenzt sind und auf dem Durchschnitt eine schwach-granulierte Schnittfläche erkennen lassen.

Histologischer Befund:

Es wurden 4 Stücke zur mikroskop. Untersuchung gewählt, von denen 2 Querschnitte durch den bei der Sektion hauptsächlich verändert gefundenen Bronchus des linken Oberlappens, eines den linken Ast der art. pulmonalis und eines die oben erwähnte Partie des N. vagus enthielt.

1. Die Querschnitte durch den Bronchus.

a) ulcerierte u. höckerige Geschwulstmassen enthaltende Stelle:

Vom Deckepithel ist nichts mehr zu erkennen, ebenso ist die Tunica propria, sonst resistent, bis auf wenige kümmerliche Reste in der Tiefe einiger Schleimhautfalten verloren gegangen. Dafür wölbt sich in das Lumen ein unregelmässig zerklüfteter Tumor vor, dessen Buchten von wirr durcheinander liegenden polymorphen, grosse Kerne und mehrfache Kernkörperchen enthaltenden Zellen angefüllt sind. Zwischen diesen Zellen finden sich zerfallene rote Blutkörperchen, Leukocyten und Detritusmassen — alles zusammen das Produkt des an seiner Oberfläche

zerfallenen Tumors. Dieser selbst besteht aus einem sehr massenhaften, kernreichen Bindegewebe von teils zirkulärer Anordnung, teils ganz unregelmässiger Wucherung. Zwischen diesem Stroma liegen zahlreiche Zellen, die bald als schlanke Stränge zwischen das Bindegewebe eingeschaltet sind, bald in dichtgedrängter Zellanordnung zapfenförmig sich verzweigen, oder endlich in grösseren und kleineren Nestern angeordnet, den sog. alveolären Bau zeigen. Die Schleimdrüsen sind nur noch an einigen Resten von Querschnitten ihrer Ausführungsgänge und einzelnen mit Schleim gefüllten Drüsenacini zu erkennen. Im übrigen aber sieht man an ihrer Stelle ovale und spindelförmige Räume — bei van Gieson'scher Färbung — mit gelben, homogenen Massen erfüllt, im Zentrum konzentrische Zwiebelschalenanordnung der Zellen und Kerne, die teilweise sich nur noch schwach färben, am Rande ein Saum besonders grosskerniger Zellen ohne bestimmte Lagebeziehung zu der die Begrenzung bildende erweiterte Tunica propria der ursprgl. Drüsenacini.

Die Knorpel sind meist vollständig erhalten, an einzelnen Stellen sind sie dagegen am Rande arrodiert und zerklüftet. Zwischen den normalen, erhaltenen Knorpelzellen sieht man sehr deutlich einzelne Geschwulstzellen eindringen, dieselben haben ovale, häufig aber mehr walzenförmige Kerne, ausserdem kann man zwischen den Geschwulstzellen einzelne Bindegewebsfibrillen beobachten. Die Veränderung der Schleimdrüsen mit zentraler, an Verhornung erinnernder, zwiebelschalenförmiger Metamorphose und Nekrose ist in gleicher Weise auch an den Drüsen zwischen den Knorpelplatten vorhanden und hinter denselben breitet sich der Tumor bis zur Faserhaut ganz besonders mächtig aus. Die Faserhaut ist stark verbreitert und enthält zwischen ihren Maschen ganz besonders grosse, mit Haematoxylin sich stark tingierende Kerne enthaltende Geschwulstzellen.

Von dem sich normaler Weise hier anschliessenden Lungenparenchym ist nichts mehr zu erkennen, es ist vielmehr in ein Tumorgewebe umgewandelt von der beschriebenen Beschaffenheit, die nach altem Pathologenbrauch als Scirrhus zu bezeichnen wäre.

b) Querschnitte durch die Bronchuswand in einiger Entfernung von der Stelle a) (makroskopisch geringe Veränderung).

Hier ist die Tunica propria der Schleimhaut noch durchweg erhalten. Im Grunde der Buchten, die durch die Längsfaltung entstehen, sind auch noch Reste des Deckepithels stehen geblieben. Von einer Wucherung des Epithels, einem Durchbruch durch die Tunica propria ist nichts sichtbar. Dagegen sind die Capillaren unter der Schleimhaut mit massenhaften zerfallenen, roten Blutkörperchen prall gefüllt und erweitert und das Gewebe in der Umgebung der Gefässe mit Leukocyten stark infiltriert.

Diese entzündlichen Erscheinungen zeigen auch die hier sonst gut erhaltenen Schleimdrüsen, wenn auch ganz normale, in Funktion befindliche nur vereinzelt zu sehen sind. Ein grosser Teil der Schleimdrüsen weist aber auch hier die an den unter a) genannten Schnitten beschriebene Umwandlung in grosse, zentrale Nekrose enthaltene Fächer Uebergangsbilder von Zellen der Schleimdrüsnn in den Typus der Geschwulstzellen können nirgends mit Sicherheit nachgewiesen werden.

2. Die Präparate, welche Querschnitte der art. pulmonal. enthalten, zeigen die Gefässwand frei von Geschwulstzellen, nur vereinzelt sieht man solche in strangförmiger Anordnung zwischen den äussersten Schichten der Adventitia, hieran schliesst sich dann nach aussen das Tumorgewebe von den oben beschriebenen Eigenschaften.

3. Querschnitte durch den N. vagus.

Völlig normale Nervenquerschnitte sind wenige zu sehen, fast alle zeigen eine leukocytäre Infiltration und Verbreiterung des Epi-, Peri- und Endoneuriums mit Vergrösserung der Bindegewebskerne. Dazwischen haben sich polygonale Kerne führende Geschwulstzellen geschoben teilweise vereinzelt liegend, bald aber auch in schlanken Strängen, da wo sie dem Endoneurium folgen — also in den Lymphscheiden der Nervenbündel — sogar in rundlichen Nestern angeordnet verdrängen sie die Nervenbündel mehr und mehr.

In dieser Weise zeigen die Vagusquerschnitte eine Infiltration mit dem eingedrungenen Carcinom in allen Stadien. Das ringsum sich anschliessende Tnmorgewebe bietet wiederum das Bild der Carcinome mit grosskernigen polygonalen Zellen und überaus reichlichem Stroma.

Fall II. W. Th. 56 J., Sattler SN. 607/00. (Obducent Herr Dr. Saxer †).

Aus dem Sektionsprotokoll:

Klin. Diagn. Tb. pulm. Pleuritis exsudat. sin.

Anat. Diagn.: Carc. bronchi lob. inf. pulm. sin. Carcinosis pulmonis et pleurae sin. Carcinomata metast. ossis frontal. sin., renis sin. et gland. supraren. sin. — Tuberculosis obsoleta apic. pulm. dextr.

L. Lge in grosser Ausdehnung mit der Brustwand und dem Zwerchfell verwachsen z. T. auch mit dem Perikard, dieselbe ist umfangreich und schwer.

Oberlappen grösstenteils weich und lufthaltig und in der Spitze besonders nach hinten derb verdichtet. Unterlappen fast in ganzer Ausdehnung von derber Consistens, besonders nach hinten, während der vordere Teil, der mit dem Oberlappen besonders fest zusammenhängt, etwas nachgiebiger ist. An der Pleuraoberfläche kommen besonders seitlich zahlreiche weissliche, flache Knötchen zum Vorschein, ähnliche auch in den Adhäsionen und der Pleura costalis.

Der Unterlappen wird fast in seiner ganzen Ausdehnung durch eine Geschwulstmasse eingenommen, welche sich teilweise von der Umgebung abgrenzt und deren Hauptmasse einen rundlichen Knoten von 10 cm Höhe und ca. 8 cm. Breite bildet. An der Abgangsstelle dieses Bronchus

von dem Hauptbronchus zeigt sich die Bronchialwand unregelmässig zerklüftet, an der Innenfläche mit weichen rötlichweissen Wucherungen durchsetzt, weiter nach abwärts verschwindet der Bronchus. Der übrige Teil der Geschwulstmasse hat eine etwas weichere Konsistens von unregelmässiger Schnittfläche von mehr rötlicher und gelblicher Färbung. An den besser erhaltenen Teilen ist die Schnittfläche rötlich weiss, etwas körnig. Das Lungenparenchym in der Nachbarschaft ist ebenfalls verdichtet.

Die Geschwulstmasse greift von hier aus vielfach auf das angrenzende Lungenparenchym über, welches mit weisser, undeutlicher Infiltration und knötchenförmigen Herden durchsetzt ist.

Der Hauptbronchus für den Oberlappen ist dicht an seinem Abgang mit einer schwärzlichen Bronchialdrüse fest verwachsen. Diese Drüse enthält eine mit schmieriger Masse gefüllte Höhle, welche an einer Stelle anscheinend durch die Bronchialwand durchgebrochen ist.

Weiter oberhalb ist der Bronchus sehr stark dilatiert und mit jauchigen Massen gefüllt, das angrenzende Lungengewebe ist schwielig verdichtet.

In der Spitze findet sich nach hinten eine etwa kirschgrosse z. T. fest verkalkte, z. T. schmierige, graugelbliche Masse, die in schwärzliches Gewebe eingehüllt ist.

In der Spitze der r. Lunge ist ein etwa wallnussgrosser verkalkter Herd enthalten, sonst o. B.

Nebennieren: Beiderseits gross. R. $6^1/_2$ cm lang und 3 cm breit. Die linke enthält einen weisslichen, festen, offenbar metastatischen Geschwulstknoten.

Nieren: L. N. am Hilus ein stark vorgewölbter kirschgrosser, weisslicher Knoten; r. N. frei.

Histologischer Befund:

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden aus verschiedenen Teilen des Tumors besonders aus der Gegend des makroskop. als Ausgangspunkt vermuteten Bronchus des lk. Unterlappens Stücke gewählt, ausserdem von den Metastasen der linken Niere und Nebenniere.

Die Präparate der Lunge zeigen dem Fall I so analoge Verhältnisse, dass die Präparate direkt verwechselt werden könnten. Auch hier ein mächtig entwickeltes, unregelmässig angeordnetes Stroma, in dessen Maschen grössere und kleinere Gruppen von Zellen in Nester- und Strangform liegen. Die

Zellen haben polygonale Kerne, sind aber im Durchschnitt etwas kleiner als die des Falles I. Aber auch hier ist die Mitte der grösseren Zellkomplexe von nekrotischen Massen eingenommen, die bald eine vollständig homogene Beschaffenheit zeigen und an van Gieson-Präparaten graugelbe Platten bilden, am Rande umsäumt von extrem grossen Zellen mit sehr chromatinreichen, ovalen Kernen (3—4 mal grösser als die der übrigen Geschwulstzellen. Die Wachstumsform des Tumors entspricht also auch in diesem Fall dem des Scirrhus.

An einigen Schnitten ist eine Bronchialdrüse von der Grösse einer kleinen Linse mitgetroffen, dieselbe ist von reichlichen Metastasen durchsetzt, von denen die kleinen eine zentrale Lage in den Follikeln zeigen, die grösseren dagegen das lymphoide Gewebe vollständig verdrängt haben und auf diese Weise einen grossmaschigen, durch Kohlenpigment führende Septen abgeteilten Tumor bilden. Die Geschwulstzellen sind von gleichmässigerer Grösse, die Kerne sind von mehr rundlicher Form das Chromatingerüst ein lockeres und die Kernfärbung mit Hämatoxylin eine leichtere.

Ein ähnliches Bild zeigen auch die Metastasen der linken Niere und Nebenniere, was die Zellform betrifft, jedoch mit der Modifikation, dass die Zellen dichtere Rasen bilden und mehr die Wachstumsform des Plattenepithels annehmen, dabei sich ganz scharf von dem Nierengewebe abheben, indem sie durch Bindegewebsstränge umgeben sind. Die grösseren Zellrasen sind zentral in Nekrose übergegangen und bilden gelbliche, körnige, einzelne trübe unscharf konturierte Zellkerne enthaltende Massen.

Die Metastase der linken Nebenniere zeigt im Durchschnitt gleiches Zellverhalten, nur fehlt die zentrale Nekrose fast ganz, die Zellen nehmen z. T. eine bedeutende Grösse an (2—3 mal so gross im Vergleich zu den Zellen der Bronchiallymphdrüse), dazwischen ist das normalerweise sehr zarte Bindegewebe der

Nebenniere stark vermehrt bis zu breiten Balken, das Parenchym der Nebenniere ist bis auf wenige Spuren verschwunden. Bemerkenswert ist nun aber, dass sich an einer Reihe von kleinen Zellrasen beginnende Verhornung mit der bekannten, konzentrischen zwiebelschalenförmigen Anordnung deutlich erkennen lässt. Die Kerne der Epithelperlen sind diffus mit Hämatoxylin gefärbt, sichelförmig, das Protoplasma, insofern man hier noch von einem solchen reden kann schön gelb (bei van Giesonfärbung).

Auch die strangförmigen Metastasen in dem Bindegewebe und Fettgewebe, das zahlreich mit der Nebenniere in der Umgebung vom Schnitt getroffen ist, zeigen mehrfach in ihrer Mitte Epithelperlen.

Fall III. M. R. 57 J., Kaufmann JN. 1026/01. (Privatsektion: Obducent Herr Dr. Nösske.)

Aus dem Sektionsprotokoll:

Klin. Diagn: Bronchitis purulenta, Bronchektasien; Pleuritis; Diabetes.

Anat. Diagn.: Carc. bronch. lob. inf. pulm. sin. Pneumonia chronica fibrosa et abscess. pulm. sin. Pleuritis chron. fibrosa.

Mässiger Ernährungszustand; Zwerchfellstand beiderseits 6. Rippe. In den Pleurahöhlen keine freie Flüssigkeit. Lk. Lge. in ganzer Ausdehnung mit der Pleura costal. verwachsen durch derbe Schwarten. Rechte Lunge frei von Verwachsungen, weiter vorliegend als lk. Lge.

Parietales und viscerales Blatt des Perikards fast durchweg ziemlich fest verwachsen, ausserdem mit Pleura und Lunge fest verbunden.

Herz klein, schlaff, blass, sonst o. B., lk. Ventr. geringe Hypertrophie.

Lk. Lge. ist mit Pleura cost. in ganzer Ausdehnung durch eine ziemlich gleichmässig 4 mm dicke Schwarte verwachsen, ausserdem ist die lk. Lge. sehr derb und schwer.

Auf dem Durchschnitt zeigt sich das interlobuläre Gewebe in ähnlicher Weise wie die Pleura stark verdickt. Das dazwischen liegende Parenchym ist zum grossen Teil zerstört, an seiner Stelle finden sich kirsch- bis kastaniengrosse mit schmutzig-grauroten Massen gefüllte Abscesshöhlen, die hier und da von dicken, die Gefässe führenden Bindegewebsbalken durchzogen werden. In einigen der im Unterlappen befindlichen Abscesshöhlen finden sich kleinere und grössere frische Blutgerinsel.

An mehreren Stellen lässt sich ein Zusammenhang jener Abscesshöhlen mit Bronchen mittlerer Grösse sicher nachweisen.

Beim Aufschneiden der grösseren Bronchen zeigt sich, dass die Wandung des zum Unterlappen gehörigen Bronchus in einer Ausdehnung von $2^1/_2$ cm zerstört und die Schleimhaut der Nachbarteile unregelmässig höckerig verdickt und an mehreren Stellen mit locker aufliegenden z. T. nekrotischen Gewebsmassen bedeckt ist.

Die übrigen Organe ohne Metastasen.

Histologischer Befund:

Zur Untersuchung kamen Stücke aus 6 verschiedenen Bezirken der linken Lunge.

Betrachten wir vor allem Längsschnitte durch die Wand des Hauptbronchus des lk. Unterlappens, so sehen wir das Deckepithel nur noch in den durch die Einmündung der Ausführungsgänge der Bronchialschleimdrüsen verursachten Buchten erhalten. Die Tunica propria ist bis auf eine Durchbruchsstelle, die weiter unten genauer erörtert werden soll, unverändert vorhanden. Die Submucosa und die Muskelhaut bis zu den Schleimdrüsen sind mit Leukocyten reichlich infiltriert, während Geschwulstzellen bis auf die eben genannte Durchbruchstelle nirgends zu sehen sind.

Die Schleimdrüsen sind üppig entwickelt, davon ist ein guter Teil normal und lässt die mucösen und serösen Drüsenzellen deutlich unterscheiden; ein anderer grösserer Teil ist von der oben erwähnten kleinzelligen Infiltration mit betroffen. An einem kleineren Teil endlich sieht man eine Veränderung, die ich nur auf eine beginnende Carcinomentwicklung *) beziehen kann: Zwischen völlig normalen Drüsenzellen sind teils einzelne Acini teils Gruppen von solchen sichtbar, in denen bei intakter Membrana propria die Drüsenzellen und Kerne keine wand-

---

*) Ich bin mir dabei der besonders von v. Hansemann (54) gegen das Wort „beginnendes Carcinom" geäusserten Bedenken wohl bewusst und von der Notwendigkeit äusserster Vorsicht in der Deutung der sog. Uebergangsbilder überzeugt.

ständige Anordnung mehr haben, die Kerne ihre physiologische, kreisrunde bis leicht ovale Form und ihre zarte, gleichmässige, bläuliche Tinction des Chromatinnetzes verloren und dafür eine polygonale Form, beträchtlichere Grösse, ganz willkürliche Lage und starke Tinction mit Hämatoxylin angenommen haben. Deutlich lassen sich diese Stellen von Tangentialschnittbildern normaler Acini unterscheiden, die sich reichlich zum Vergleich finden lassen. Während die Membrana propria an den Acini der letztbeschriebenen Art noch erhalten war, ist sie an anderen verloren bzw. zwischen 2 benachbarten Acini nur noch spornförmig stehen geblieben, sodass mehrere Acini konfluieren in einen nun noch wirrer mit polygonalen Zellen gefüllten Raum. Ein noch weiter gediehenes Stadium endlich lässt sich an anderen Stellen und am deutlichsten am Rande der schon mehrfach erwähnten Durchbruchstelle beobachten. Hier ist die Membrana propria einer Anzahl von Drüsenacini bis auf eine kleine Spange ca. 1 Drittel des ursprünglichen Umfangs geschwunden, indes nach den übrigen Seiten hin die Acini direkt in ein aus polygonalen, teilweise ausserordentlich grossen Zellen, Schleimklümpchen und Detritusmassen wirr und locker gefügtes Geschwulstgewebe übergehen. Dieses dringt einerseits bis hart an die Knorpelscheiben vor, dieselben teilweise arrodierend, andererseits durch die Muskelhaut und die Submucosa und endlich die Membrana propria und erreicht die Kommunikation mit dem Lumen des Bronchus.

Die Schnitte durch die übrigen Stellen der linken Lunge spez. des Unterlappens zeigen im wesentlichen dasselbe Bild von Geschwulstgewebe, nur tritt noch eine mächtige Bindegewebsentwicklung dazu und destruiert so das Lungenparenchym fast bis zur Unkenntlichkeit, und die Geschwulstzellen in den soliden Partien sind von gleichmässigerer Grösse. Wir haben auch hier wieder wie in Fall I und II den Scirrhuscharakter.

Erwähnenswert sind noch die auffallenden Schwankungen in der Grösse der Geschwulstzellen bei der Metastasierung in den verschiedenen Gewebselementen der Lunge selbst. So sieht man in Lymphgefässen zwischen dem lockeren, perivasculären Bindegewebe und den weiten Maschen der Faserhaut von Bronchen III. Ordnung (Peripherie des Unterlappens) Zapfen und Nester massenhafter, ganz ausserordentlich grosser Zellen, während in einer kleinen Metastase mitten in einem Knorpelquerschnitt direkt daneben die Geschwulstzellen $^1/_3$—$^1/_4$ so gross sind und als vereinzelte Pioniere begleitet von schlanken Bindegewebsfibrillen und wenigen Leukocyten ihr Zerstörungswerk begonnen haben.

In den schon makroskopisch als „chron. fibröse Pneumonie“ betrachteten, an die mächtige Pleuraschwarte sich anschliessenden Partieen ist der alveoläre Bau des Lungenparenchyms noch erhalten, die Alveolarsepta aber sind stark verbreitert, das Alveolarepithel desquamiert und gewuchert, die fibröse Pleura frei von Metastasen.

Fall IV. L. E., 68 J., Schleifer S. 7, III, 02. (Obducent: Herr Dr. Saxer †.)

Aus dem Sektionsprotokoll:

Klin. Diagn.: Pleuritis exsudativa sin. Tuberk. pulmon. (Vor 10 Tagen 2200 ccm. rein seröse Flüssigkeit durch Punktion entleert, vor 3 Tagen 300 ccm hämorrhag. Flüssigkeit).

Anat. Diagn.: Carcin. bronch. lob. inf. et pulmon. sin. Carcinosis pleur. pulmonal. et costalis sin. Hydro-haematothorax sin. et compressio pulm. sin. Carcinomata metastat. glandul. lymph. bronchial., mediastinal. et retroperiton., renis sin.. glandul. supraren. utriusque, hepatis.

Aeussere Besichtigung: Fettgewebe fast geschwunden, idiomuskuläre Erregbarkeit noch sehr ausgesprochen erhalten. Lk. Brusthälfte stark ausgedehnt. Intercostalräume stark vorgewölbt und verbreitert.

Zwerchfellstand: rechts im VI. J. C. R., lks. ist das Zwerchfell sehr stark nach abwärts gewölbt, so dass es kuppelförmig in die Bauchhöhle ragt.

Situs der Brusthöhle: Der Herzbeutel ist mit seinem rechten Rand in der recht. Mamillarlinie gelegen.

Bei Eröffnung der lk. Pleurahöhle entleeren sich ca. 3 L. dünnflüssigen, stark bluthaltigen Inhalts, in der r. Pleurahöhle ca. 500 ccm klare, gelbe Flüssigkeit.

Lk. Lge. in grosser Ausdehnung mit der Pleura costalis verwachsen. Auf der Pleura mediastinalis zahlreiche ca. erbsengrosse Geschwulstknoten.

Herz: Starke Ausdehnung der Vorhöfe, Muskulatur sehr braun.

In der Trachea ziemlich reichlicher Schleim, Schleimhaut blass, glatt; Schleimhaut des r. Bronchus nicht verändert; beim Aufschneiden des lk. Bronchus einige cm unterhalb der Teilungsstelle stösst man auf eine höckerige, flache Geschwulst welche den grössten Teil der Circumferenz des Bronchus einnimmt, die Verzweigung des Bronchus in den Ast des Ober- und Unterlappens ist ganz in die Geschwulstmasse eingeschlossen, besonders der Ast zum Unterlappen.

Apex pulm. sin. ist frei von Geschwulstmasse, aber vollständig comprimiert, auch die hinteren, unteren Teile des Unterlappens sind ohne Geschwulsteinlagerung, ebenfalls stark comprimiert. Die ganze Medianfläche der Lunge und die vordere Partie des Unterlappens sind von kolossal fester Geschwulstmasse eingenommen, dieselbe besitzt im Ganzen etwa Kindskopfgrösse, ist von gelblich weisser oder rein weisser Farbe und sehr deutlich aus einzelnen Lappen zu Knoten zusammengesetzt. Auf dem Durchschnitt sieht man Bronchien, die zum grössten Teil mit Geschwulstmasse ausgefüllt und häufig nur an den kleinen eingeschlossenen Knorpelresten erkennbar sind.

R. Lge. wenig lufthaltig, sehr klein, vollständig frei von Geschwulstbildung.

Lymphdrüsen am Hilus der l. Lunge und im hinteren Mediastinum ganz mit Geschwulstmassen durchsetzt, ebenso die retroperitoneal. Lymphdrüsen.

Leber: klein, dunkelbraun mit zahlreichen Stecknadelkopf- bis kirschgrossen Geschwulstknoten durchsetzt.

In beiden Nebennieren zahlreiche, weisse bis etwa erbsengrosse Geschwulstknoten, ebenso in der linken Niere eine ca. kirschkerngrosse Metastase.

Histologischer Befund:

Das 3 Stunden post mortem gewonnene Untersuchungsmaterial wurde in Flemming'scher Flüssigkeit fixiert und die 10 μ dicken Zelloidinschnitte mit Saffranin gefärbt.

Betrachten wir zunächst Quer- und Längsschnitte durch den Hauptbronchus des linken Unterlappens! Schon makro-

skopisch sieht man an den Querschnitten, dass der zwischen Schleimhaut und Knorpelplatten liegende Teil der Bronchialwand erheblich verbreitert ist und besonders von einer Seite die Schleimhaut stark vorgewölbt wird, so dass das Lumen allgemein verengt ist und ungefähr Halbmondform besitzt.

Schon bei schwächster Vergrösserung erkennt man bezgl. der Verteilung der in Teilung begriffenen Zellen — die sich durch satte Tinction documentieren —, dass dieselben hauptsächlich in der Schleimdrüsenschicht in grosser Anzahl liegen.

Bei stärkerer Vergrösserung: Das Schleimhautepithel ist intakt erhalten bis auf einige Stellen auf der Höhe der erwähnten Vorwölbung, auf deren genaueres Verhalten wir später näher einzugehen haben werden. Die Submucosa ist auf der der Vorwölbung gegenüber liegenden Seite wenig verändert bis auf eine geringe kleinzellige Infiltration und das Auftreten von erweiterten und prall mit Blutkörperchen gefüllten Capillaren. Diese Veränderungen nehmen nach der übrigen Circumferenz des Bronchus mehr und mehr zu, sodass schliesslich ganz extrem ektasierte Gefässräume entstehen, deren Endothel überdies eine Vermehrung und Vergrösserung der Kerne aufweist und die leukocytäre Infiltration auch die Muskelhaut in dichten Massen durchsetzt. Die Schleimdrüsen nun, in denen sich schon bei schwächster Vergrösserung in Teilung und Wucherung begriffene Partien feststellen liessen, zeigen dieses Verhalten jetzt sehr deutlich. Wir können auch hier ähnlich wie in Fall III verschiedene Stadien der Veränderung unterscheiden, die ich, trotzdem dabei manche Wiederholungen unvermeidlich sind, genau beschreiben möchte, da die ausgezeichnete Erhaltung der Zellen und Kerne ein selten naturgetreues Bild des Verhaltens in vivo zu geben imstande ist.

Folgen wir gerade einem Drüsenausführungsgang, so treffen wir sehr bald auf normale Drüsenacini, deren Zellen

und Kerne je nach den wechselnden Funktionszuständen die bekannte verschiedene Beschaffenheit zeigen. Diese einzelnen Stadien sind so rein erhalten, dass ihre Abgrenzung gegen pathologisch veränderte Zellen eine sehr scharfe ist. In der Peripherie solcher Läppchen normaler in Funktion befindlicher Drüsenacini liegen nun meist die durch die starke Tinktion ausgezeichneten Acini. Die Membrana propria ist deutlich erhalten, ebenso das Lumen, um das aber die Zellen in geringerer oder vermehrter Zahl unregelmässig angeordnet sind. Die Kerne sind, verglichen mit den während der Sekretfüllung ziemlich kreisrunden ca. doppelt so gross, das Chromatingerüst ist nicht mehr zart netzförmig, sondern mehr schollig und leuchtend rot gefärbt. Das Kernkörperchen ist nicht mehr rundlich und scharf abgegrenzt sondern klumpig, die Form des Kerns ist bald eckigpolygonal bald oval — wohl unterscheidbar sind diese Bilder von den sog. Gianuzzi'schen Halbmonden, die da und dort vorhanden sind. — Während in den eben beschriebenen Acini noch ein Lumen vorhanden ist, ist es im nächsten Stadium verloren gegangen, die Membrana propria dagegen noch erhalten, so dass es fraglos ist, dass wir auch hier noch einen Drüsenacinus vor uns haben.

Die Zellen liegen hier bereits kreuz und quer durcheinander, sind ganz diffus gefärbt, die Kerne sind auf das 4—5 fache vergrössert, das Chromatingerüst ganz grobschollig. Dazwischen erscheint manchmal eine fertige Zelle, deren Kern von ganz gewaltiger Grösse ist, eine scharfe Grenzschicht hat, ein weit maschiges, feines Chromatinfadennetz mit deutlichen „Knotenpunkten" und ein leuchtend rotes, kreisrundes scharf umgrenztes Kernkörperchen, das entsprechend dem „ruhenden" Stadium nahezu in der Mitte des Kernes liegt. — Diese Acini möchte ich als die Bildungsstätte des beginnenden Carcinoms ansehen.

Als ein fortgeschrittenes Stadium finden wir dicht daneben

andere Stellen, in denen die Membrana propria der einzelnen Acini verloren ist, so dass ganze Drüsenläppchen in ovale Tumormassen umgewandelt sind, umgrenzt von der Membrana propria des Läppchens, an die sich zunächst ein Saum der oben beschriebenen in Wucherung und Teilung begriffenen, satt gefärbten Tumorzellen anschliesst, der nun zentral in einen gleichmässigen Rasen ruhender Zellen übergeht, die bzgl. ihrer Grösse unter sich ziemlich gleich sind, polygonal und im Vergleich zu den Kernen der normalen Drüsenzellen und jenen extrem grossen ein Mittelmass in ihren Kernen einhalten. Trotzdem die Zellen eine ziemlich dichte, beetförmige Anordnung haben, lässt sich doch noch eine Gruppierung angedeutet finden, die unzweifelhaft die Zusammensetzung aus einzelnen Acini beweist.

Soll auch mit der Aufstellung der beschriebenen 3 Stadien der carcinomatösen Acini gewiss nicht ein strenges Schema statuiert werden, so ist eine Trennung der mannigfachen Veränderungen zum Zwecke der Darstellung doch notwendig. Bei dem Wachstum über die eigentliche Drüsenschicht hinaus treten einige Modifikationen auf: dieses erfolgt vor allem nach dem Lumen des Bronchus zu und erzeugt jene bereits Eingangs erwähnte Vorwölbung. Die Zellen verhalten sich dabei morphologisch wie im Zentrum der ovalen Tumormassen und liegen an Zahl ca. 4—6 in Drüsenform mit Andeutung eines Lumens zwischen einem sehr zarten reticulären Bindegewebsnetz. In dieser Wachstumsform durchsetzt die Neubildung die Muscularis mucosae und die Submucosa und gelangt bis unter die Epitheldecke; diese, sonst überall von schlank-zylindrischen Zellen gebildet, wird auf der Höhe der Vorwölbung mehr und mehr cubisch und zeigt am freien Rand statt des Flimmerbesatzes eine Cuticula. An 2 Stellen hebt die Neubildung dieses kubisch geworbene Epithel ab und durchbricht dasselbe in Form eines

spitzen Keils in schiefer Richtung, in das Lumen des Bronchus gelangt, bildet sie eine zerklüftete, pilzförmige Prominens.

Die Längsschnitte durch eine etwas distal von der vorigen gelegene Stelle des Bronchus fügen der Charakterisierung des Tumors nichts Neues hinzu. Hervorheben möchte ich nur noch, dass auch hier sich die Drüsen in ganz derselben Weise verändert zeigen von der beginnenden carcinomatösen Entartung bis zu fertigen, soliden Tumormassen. Ferner ist noch bemerkenswert der Uebergang auf eine Knorpelscheibe, indem auch hier wie in Fall III die Tumorzellen plötzlich sehr klein sind, die Kerne die Grösse derjenigen normaler Drüsenzellen kaum erreichen, dabei aber polygonale Form haben und nur ganz vereinzelt sich im Stadium der Ruhe befinden, während der ganze Knoten von Geschwulstmitosen förmlich starrt.

Auch die reichlichen Metastasen von Strang- und Zapfenform in den Lymphbahnen sind häufig umsäumt von einer Schicht in Teilung begriffener Tumorzellen. Hier im Gegensatz zu der Knorpelmetastase grosse polygonale Zellen.

Von den Metastasen seien noch die der Nebennieren erwähnt. Die Rinde ist völlig frei und ohne Veränderung. Im Mark dagegen treten grössere und kleinere, scharf gegen das Nierengewebe abgegrenzte „Alveolen“ von Geschwulstzellen auf, die eine drüsenähnliche Gruppierung zeigen.

Fall V. Z. H., 45 J. Handelsmann, JN. 133/02.

Aus dem Sektionsprotokoll:

Moribund in die med. Klinik aufgenommen.

Anat. Diagn.: Carc. bronchi dextri: carcinomata metastatica cranii, cerebelli, columnae vertebralis, glandul. tyreoid., Myocardii, hepatis, renum. Induratio chronica fibrosa lob. sup. pulm. sin.; Emphysema pulm. dext.

Aeussere Besichtigung: grosse, stark abgemagerte, männliche Leiche. Zwerchfellstand links V, rechts unter Rand der IV. R.

In der recht. und lk. Pleurahöhle keine freie Flüssigkeit.

Herz: ziemlich klein, Muskulatur von blassroter Farbe, ziemlich derb, von normaler Dicke. Im Myocard sowohl des lk. als des r. Ventr. finden

sich mehrere, weisse, derbe Geschwulstknoten. Aehnliche Geschwulstknoten enthalten auch die Papillarmuskeln. Die auf der Oberfläche zerstreut sitzenden Geschwulstknoten zeigen ein unregelmässig zerklüftetes, an thrombotische Auflagerungen erinnerndes Aussehen. Klappen o. B.

Die lk. Lunge ist fast in ihrem ganzen vorderen Umfang bis etwa zum mittleren Drittel des Unterlappens von einer ca. $2^1/_2$ cm breiten, an den ersten beiden Rippen fest fixierten Geschwulstmasse umgeben, die unmittelbar auf das Lungengewebe übergeht. Die Spitze der lk. Lunge und das obere Drittel des Oberlappens, befinden sich im Zustande einer derben schwieligen Induration, auch die übrigen ebenfalls von der Geschwulstschwarte umgebenen Parenchymteile sind nirgends mehr lufthaltig und stark geschrumpft.

Die Geschwulstmasse setzt sich im oberen Drittel der lk. Lunge nach hinten auf die Wirbelsäule fort und ist hier neben dem Körper der IV. Brustwirbels fest fixiert. Auf einem Sagitalschnitt durch diesen Brustwirbel und die Lunge zeigt sich, dass die Geschwulst auf den Wirbelkörper übergreift. In der Spongiosa des VI. Brustwirbelkörpers findet sich eine ca. erbsengrosse Geschwulstmetastase. Die lk. V. anonyma sowie Arteria und V. jugularis sind von der Geschwulstmasse mit erfasst. Die V. anonyma und jugularis sind von älteren Thrombusmassen erfüllt. Die Thrombose setzte sich beiderseits bis in die Axillarvenen fort. Stauungserscheinungen sind nirgends aufgetreten.

Die Wandung des rechten Hauptbronchus ist dicht an der Bifurkation von mehreren leicht höckerigen und z. T. an der Oberfläche zerfallenen bis erbsengrossen Geschwulstwucherungen durchsetzt, die unmittelbar in die derben Geschwulstmassen der Lunge übergehen. — Die rechte Lunge befindet sich im Zustande des vicarierenden Emphysems mässigen Grades.

Im recht. Schilddrüsenlappen, der r. Nebenniere und beiden Nieren finden sich Hirsekorn- bis erbsengrosse Geschwulstknoten.

In der Leber 2 ca. linsengrosse, derbe, weissliche Geschwulstmetastasen.

Histologischer Befund:

Zur Untersuchung kamen zunächst Stücke, welche der Wand des makroskopisch als Ausgangspunkt imponierenden Bronchus und seiner Umgebung angehörten, ferner eine Metastase in der Wand des rechten Vorhofs und eine Mediastinaldrüse.

An den Bronchus- und Lungenschnitten ergiebt sich folgender Befund: Von dem Deckepithel ist nichts mehr zu erkennen,

auch die Tunica propria ist verloren gegangen, an Stelle der Submucosa und der übrigen Wand des Bronchus breiten sich zerfallene Zellmassen aus, deren Kerne sich nicht mehr färben, dazwischen dringen breite Bindegewebsstränge bis an die ulcerierte Oberfläche. Das einzig Erhaltene sind einige zerklüftete Trümmer der Knorpelscheiben und auch von diesen sind nur die bereits in Verkalkung übergegangenen Stellen, zwischen denen noch einzelne Knorpelzellen zu sehen sind, dem Untergang entgangen, nach innen gehen die nekrotischen Massen allmählich in solide Zapfen von Plattenepithel über, die von einem massigen Balkensystem von kernarmen, straffen Bindegewebe durchzogen werden. An vielen Stellen lassen sie aber grössere Flächen frei, die sämtlich von dichten Rasen eines Plattenepithels von polygonalen, teilweise sehr grosse Kerne führenden Zellen ausgekleidet werden. Am Rande sind die Zellen dicht zusammengedrängt, sind von cubischer und auch cylindrischer Form ohne nachweisbare Beziehung zu dem bindegewebigen Boden, vielmehr scharf abgrenzt nach allen Seiten. Auch zu Resten von Drüsenacini ist keine Beziehung zu erkennen. Solche sind in kümmerlichen Resten mitten im Bindegewebe in der Umgebung der oben beschriebenen Bronchuswand erhalten, ganz isoliert. Ein Lumen ist kaum noch angedeutet, die wenigen Drüsenzellkerne sind klein und geschrumpft — also im Zustand der Verödung.

Von den Lungenalveolen, deren Verhalten uns in diesem Fall ganz besonders interessieren muss, trifft man an der Peripherie der Geschwulst noch einen schmalen Streifen an, wo das breite Geschwulststroma zurücktritt, so dass die Alveolarsepta nur wenig, an einer Stelle sogar fast gar nicht verbreitert sind, dagegen sind die Alveolen durch die Compression der Geschwulst platt gedrückt. Die Alveolarwand ist von einer einfachen Schicht kubischen Epithels mit kreisrunden in

der Mitte der Zellen gelagerten Kernen ausgekleidet, während im Lumen Gruppen desquamierten ebensolchen Epithels liegen. An einigen solcher Alveolen nun sieht man von einer Seite her einen soliden, grosskernigen Plattenepithelzapfen sich in der Alveole ausbreiten, während das Alveolarepithel seine kubische Form zu verlieren beginnt und seine Kerne schrumpfen. Wieder an anderen Alveolen ist von Alveolarepithel nichts zu sehen, das ganze Lumen wird von ebensolchem Plattenepithel wie in den letztgenannten Alveolen in Zapfen- oder auch Rosettenform völlig ausgefüllt. Durch Dehnung und Confluieren aus einzelnen Alveolen sind dann wohl die grösseren Räume entstanden zu denken.

Bezüglich der Histogenese dieses Carcinoms möchte ich nochmals hervorheben, dass eine Proliferation des Alveolarepithels über das Mass der bei chronisch-fibrösen Pneumonien, die wir in dem beschriebenen Streifen ganz in derselben Weise wie in Fall III vor uns haben, beobachteten Desquamation und Wucherung, nirgends zu beobachten ist.

Die Präparate der Mediastinaldrüsenmetastase bieten ein dem Gros des Lungentumors so ähnliches Bild, dass im Vergleich damit der metastatische Charakter des Wachstums des Carcinoms in der Lunge in ein noch klareres Licht gesetzt wird. Ich möchte damit sagen, dass bei der durchweg scharfen Begrenzung der Carcinomrasen, der vollständig gleichförmigen Beschaffenheit der Geschwulstzellen, die alle fertige solide Zapfen bilden, der Gedanke des Ausgangs der Neubildung von den Alveolarepithelien als nahezu ausgeschlossen zu betrachten ist.

Vielmehr gewinnt man den Eindruck, dass die Carcinomentwicklung von dem Deckepithel des Bronchus ihren Ausgang genommen hat, durch Metaplasie zum Plattenepithelkrebs geworden, in das Lungenparenchym eingewuchert ist und die

Alveolen unter Verdrängung und Vernichtung ihres Epithels in gleichmässiger Weise ausgepflastert hat.

Fall VI. G. J., 44 Jahre. Privata. T. 23. VIII. 1901. Obduct. 24. VIII. 01. Obducent: Dr. Saxer.

Klin. Diagnose: Pneumonia chronica. Hydrothorax. Tumor pulmon. sin. (?)

Anat. Diagn. Carcinosis pulmonum Pleuritis carcinomatosa sin. Bronchitis.

Mittelgrosse, ziemlich gut genährte weibliche Leiche.

Zwerchfell ausserordentlich tief stehend besonders links, wo dasselbe kuppelförmig nach abwärts vorgewölbt ist.

rechts: unter. Rand, VI. Rippe,

links: reicht die Kuppe ungefähr bis zur X. Rippe.

Mediastinum: Herz stark nach rechts verdrängt.

In der lk. Pleurahöhle reichliche Flüssigkeit $1^1/_2$ l.

Auf der mediastinalen Fläche der link. Pleura pulmonalis zahlreiche durchscheinende, graue Knötchen, welche meist sehr deutlich den Lymphbahnen folgen. Aehnliche Knötchen auf dem Perikard, daselbst mehrere weissliche Herde mit narbiger Einziehung in der Mitte, in eine solche Narbe ist an einer Stelle der Nerv. phrenicus eingeschlossen. Lungen fast frei von Verwachsungen. L. Lunge nicht besonders umfangreich, Form gut erhalten, Lunge im Ganzen etwas vermehrtes Gewicht.

Die Schnittfläche ist fast überall von lobulären, vielfach konfluierenden Infiltrationen durchsetzt, deren Farbe grauweiss und deren Consistenz sehr weich, eigentümlich schleimig ist. Die in diesen Herden sichtbaren kleinen Bronchen sind vielfach stark dilatiert und mit zähen, gelben etwas käsig aussehenden Massen gefüllt. Das Lungenparenchym selbst zeigt keine Verkäsung. In den grossen Bronchen findet sich reichlich zäher Schleim.

R. Lunge ziemlich umfangreicher als die linke. Abnorm spitze Lappen ohne Beziehung zur V. azygos. Im übrigen Oberlappen einige etwas narbige, schwarz pigmentierte Stellen. Ausserdem zahlreiche, lobuläre Herde, ähnlich denen in der l. Lunge, diese lobulären Herde sind noch zahlreicher in den übrigen Lappen. Hier sind auch zahlreiche, kleine Höhlen sichtbar, welche mit gelblich-schmierigen Massen gefüllt sind und sich als kleine dilatierte Bronchen erweisen.

Nirgends deutliche Residuen alter tuberkulöser Herde.

Histologischer Befund.

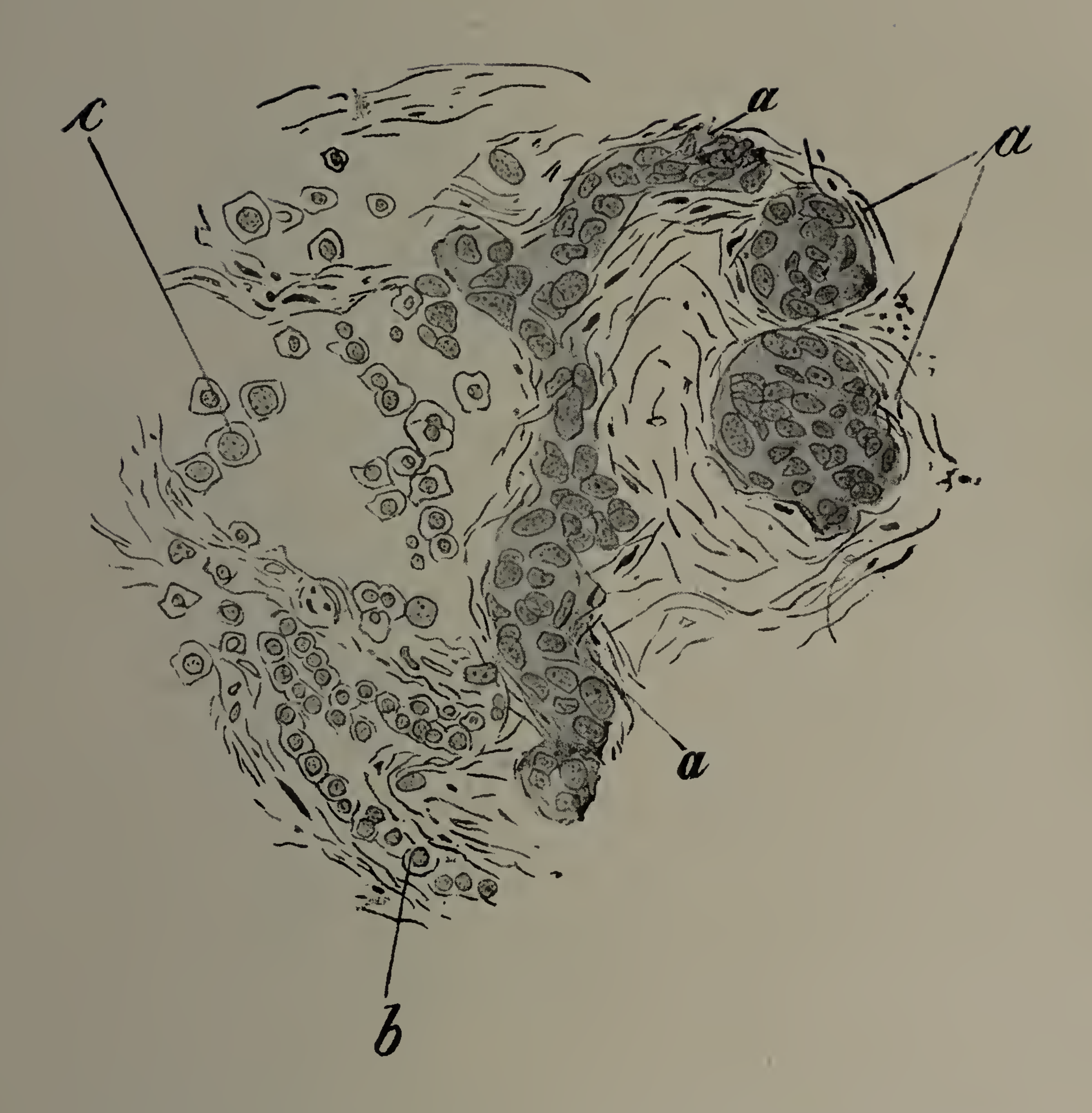
Es wurden aus 6 verschiedenen Stellen beider Lungen Stücke zur Untersuchung entnommen und eine grosse Zahl von Präparaten angefertigt.

Um denselben Gang der Untersuchung einzuhalten wie bei den bisherigen Fällen, so soll auch hier mit der Beschreibung der Bronchen begonnen werden und zwar der kleinen, die makroskopisch mit „zähen, gelben, etwas käsig aussehenden“ Massen gefüllt gefunden wurden.

Das Lumen der kleinen Bronchen wird in ganzer Ausdehnung bei einer Reihe von Bronchen (III. Grades) von einer dichten Masse abgestossener normaler Bronchusepithelzellen, untermischt mit Schleim, Leukocyten und einem nicht mehr zu identifizierenden Zelldetritus gefüllt. Das Bronchusepithel ist fast durchweg erhalten, da wo es abgestossen ist, ist die Tunica propria intakt. Auch die Submucosa ist vielfach mit massenhaften Leukocyten durchsetzt. Also das Bild einer katarrhalischen Bronchitis mit starker Desquamation der Epithelien. An einigen Bronchen findet sich in der Submucosa eine starke Entwicklung von zirkulär verlaufenden Bindegewebsfasern, zwischen welche vereinzelte, rundliche, ovale und strangförmige Haufen polygonaler Zellen mit grossen Kernen eingelagert sind. Dieselben sind ganz scharf begrenzt, sozusagen wie „eingesprengt“ und sind dadurch deutlich als Metastasen (der Lymphbahnen) charakterisiert. Ein Zusammenhang mit dem tieferliegenden Schleimdrüsen besteht nirgends. Diese selbst sind in reichlicher Menge, von einer teilweisen Dilatation der sekretgefüllten Acini und der Ausführungsgänge abgesehen, vollständig intakt. Das Bindegewebe der „Faserhaut“ ist meist stark verbreitert und von metastatischen Zellhaufen in der oben bei der Submucosa beschriebenen Weise durchsetzt.

Das sich nun anschliessende Lungenparenchym zeigt die für diesen Fall so charakteristische Veränderung. Der alveoläre Bau ist deutlich zu erkennen. Es finden sich Lungenalveolen, deren Septa nicht verbreitert sind und deren Wand mit einer einfachen Schicht niedrig-cubischen Epithels mit kleinen, rund-

Fig. I.
ad Fall 6.



Verbreitung des Carcinoms in einem interlobulären Septum (a)
und Alveolen mit normalen (b)
u. desquamierten Alveolarepithel (c).

(400fache Vergrösserung.)

Fig. II.
ad Fall 6.



Alveolen mit cubischen und cylindrischen Zellen
(a) Alveole mit hohem Cylinderepithel
(b) Alveolen mit Uebergängen zu a

(400fache Vergrösserung.)

lichen Kernen ausgekleidet sind, während im Lumen ebensolche desquamierte Zellen liegen (s. Fig. I.) Solche Alveolen sind nur noch in der Minderzahl vertreten, andere dagegen sind mit einer Schicht, hochcylindrischer, der Alveolenwand direkt aufsitzender Zellen besetzt, (s. Fig. II), diese werden teilweise mehrschichtig und steigern dieses Wachstum bis zur Bildung echter Papillen, in welche hinein sie von dem zu breiten Septen umgewandelten, interstitiellen Bindegewebe einzelne Fasern nach sich ziehen. Bei diesem Stadium bleibt es indessen nicht, sondern wir sehen an anderen Alveolen die Papillenbildung noch weiter vorschreiten, indem dieselben durch Längenwachstum weit in das Lumen vorspringen und durch Bildung seitlicher Sprossen, in welche das interstitielle Bindegewebe successive nachfolgt, ein kompliziertes, dendritisch verzweigtes System allseitig mit hohem Cylinderepithel bestandener Papillen entstehen. Dieses Bild findet sich auf weite Strecken hin in ganz derselben Weise ausgebreitet, Läppchen um Läppchen ergreifend, nur mit der Modifikation, dass aus den erweiterten, Papillen tragenden Lungenalveolen durch fortgesetzte Verzweigung und Sprossung der Papillen auch durch die Septa der einzelnen Alveolen hindurch weite Hohlräume — makroskopisch bei der Sektion als kleine Cavernen in der rechten Lunge imponierend — entstehen, in denen die bald vertikal, bald horizontal oder schräg getroffenen Papillen verschieden geformte kranz- und rosettenförmige Inseln bilden.

Wird auch die Hauptmasse von derartigen Geschwulstgewebe gestellt, so sind dazwischen auch grössere und kleinere Herde, teilweise ganze Lobuli in regressiver Metamorphose begriffen, die Cylinderzellen sind trübe, die Kerne überhaupt nicht mehr gefärbt, die Papillen sind nur noch wie Schatten zu erkennen, das Lumen ist mit homogenen Detritusmassen ausgefüllt und die alveoläre Struktur ist nur noch an den

besser erhaltenen Septen sichtbar. Der Prozess lässt sich wohl — mutatis mutandis — am besten mit dem Bilde einer in Verkäsung übergegangenen Pneumonie vergleichen. Von Riesenzellen und Leukocytenansammlung ist nirgends etwas zu sehen, eine tuberkulöse Verkäsung also ausgeschlossen.

Ein wesentlich anderes Gepräge zeigen endlich einzelne Partieen, indem hier die Alveolen nur ganz vereinzelt die Neigung zu Papillenbildung besitzen, die Zellen auch keine Cylinderform haben, weniger differenziert sind, in der Grösse sehr schwanken und polygonale teilweise ganz extrem grosse Kerne führen (z. B. wurde mittelst Mikrometers bei einem ovalen Kern eine Länge von 12,64 μ und eine Breite von 6,9 μ gemessen). Diese Zellen sind in unregelmässiger, lockerer Gruppierung zwischen ziemlich weite Maschen eines zarten Stromas gelagert, Durchbrechen an einer Stelle, die stark verbreiterte Faserhaut eines Bronchus in nahezu rechtem Winkel und dringen sodann seitlich in ein sonst vollständig intaktes Schleimdrüsenläppchen ein.

Wenden wir uns nun an die Peripherie des Tumors an Stellen, wo noch ganz normales Lungenparenchym erhalten ist, um hier das Verhalten der Lungenalveolen zu verfolgen, so finden wir neben physiologischen Lungenalveolen solche, in denen wandständige, einschichtige grosse kubische Zellen auffallen, deren Kerne an Grösse die gewöhnlichen desquamierten Alveolarepithelien ganz beträchtlich übertreffen (Mikrometermasse: Alveolarepithelien i. Mittel 4,5 μ Tumorzellen i. Mittel 9,7 μ.) Das Chromatingerüst ist weitmaschig und zart, dem scharfen Rand des Kerns zu deutliche Knotenpunkte bildend; Kernkörperchen deutlich umgrenzt, gross und bläschenförmig. Häufig sind auch Kerne mit karyokinetischen Figuren zu bemerken. — Aber auch hier bleiben die Alveolen nicht auf diesem Stadium stehen. Die Zellen werden zylindrisch und mehr-

schichtig, zeigen die Anfänge von Papillenbildung in verschiedenen Graden, ohne dass eine Zunahme des Bindegewebes eingetreten ist, wie in den zentralen Teilen des Tumors, wodurch das histologische Bild ein anderes Aussehen bekommt, wenn auch prinzipiell nur ein gradueller Unterschied desselben Prozesses besteht.

Bemerkenswert ist noch, dass innerhalb normalen Lungengewebes an der Peripherie des Tumors, das perivasculäre Bindegewebe vielfach stark vermehrt ist und die Lymphgefässe von metastatischen Knoten polygonaler Geschwulstzellen infiltriert sind und sich auch hier eine Neigung zu Papillenbildung findet, ebenso in einer Metastase im Lumen einer Vene, deren Durchbruch durch die Gefässwand gerade in den Schnitt gefallen ist.

Fassen wir die diesem Fall eigentümlichen Veränderungen zusammen, so haben wir eine aktive Proliferation des Alveolarepithels bzw. der Bronchioli respisatorii in multiplen Herden, die ich als ein primäres Carcinom der Lunge mit papillärem Bau, ausgehend von dem Alveolarepithel auffassen möchte.

Wir sind hiermit zum Schluss der eigenen Untersuchungen gelangt, es erübrigt nur noch die Stellung dieser Befunde zu den in der Literatur niedergelegten zu praecisieren und ausserdem das Material der Literatur kritisch zu sichten.

H. Pässler kommt nach seinen Literaturstudien und eigenen Untersuchungen zu dem recht pessimistischen Schluss: „die morphologischen und biologischen Eigenschaften der Geschwulstzellen sind in den meisten Fällen von primärem Lungenkrebs so vieldeutig, dass sie zur Beurteilung der Histogenese dieser Krebse nicht zu verwerten sind“. Wenn ich auch zugebe, dass bei dem meist sehr chronischen Wachstum der prim. Lungencarcinome und dem dadurch bedingten Uebelstand starken Vorgeschrittenseins derselben in unseren Sektionsbefunden die Be-

stimmung des Ausgangspunkts gar manchmal unsicher, ja unmöglich werden kann, (ich erinnere nur an den von Nauwerk genau pathologisch anat. untersuchten Fall von Hitz (13), Dömeny's (44) Fall V und meinen eigenen Fall V), so dürfen wir, glaube ich, darum doch nicht sozusagen die Flinte ins Korn werfen, sondern müssen auch diese vorgeschritteneren Tumoren immer wieder auf die Frage der Histogenese hin untersuchen und werden dann auch, falls das Gewebe gut erhalten ist, nach dieser oder jener Richtung hin Anhaltspunkte finden, die uns zu histogenetischen Schlüssen gelangen lassen, wenn auch Ribbert (4—7) die Möglichkeit derartiger Studien an vorgeschrittenen Tumoren gänzlich in Abrede stellt.

Fast in sämtlichen neueren Lehrbüchern der pathologischen Anatomie und auch in der neunten Auflage der v. Hanseman'schen (54) Monographie finden wir die Angabe „In den Lungen entstehen Carcinome aus dem Bronchialepithel, dem Alveolarepithel und den Schleimdrüsen". Kurt Wolf (34), der numerisch über das grösste Material aus dem Dresdner pathologischen Institut verfügt, fügt ausserdem die Endothelien der Lymph- und Blutgefässe als Ausgangspunkt der prim. Lungencarcinome hinzu. Wir können aber wohl diese 4. Genese ausser Betracht lassen.

Betreffs der ersten Art der Genese der prim. Lungencarcinome vom Deckepithel der Bronchen enthält auffallenderweise die Literatur wenig einwandfreie Beschreibungen und auch unter meinem Material halte ich diese Genese nur bei Fall V für möglich, kann aber einen sicheren Nachweis nicht führen, da der Tumor in der Bronchialwand zu sehr zerfallen ist. Aus demselben Grunde scheint mir auch im Fall von Parow (11) die Genese vom Deckepithel nicht erwiesen; sehr wahrscheinlich ist dieselbe indes im Fall VII von Fröhlich

(26), im Fall von Rosenthal (27), in einigen Fällen von K. Wolf (34), dem Fall I von Bargum (25), einem Fall von Tillmanns (29) und besonders auch dem Fall von Lübbe (43), während mir Dömenys (44) Fall V u. a. nicht eindeutig erschienen sind.

Was nun die 2. Genese, von den Bronchialschleimdrüsen betrifft, so finden sich dafür relativ die meisten zuverlässig und ausführlich beschriebenen Fälle in der Literatur. Schon Langhans (64), der wohl als erster die histogenetische Betrachtung der primären Lungencarcinome begonnen hat, hat ein von den Schleimdrüsen ausgehendes Carcinom beschrieben. Birch-Hirschfeld (63) sieht die Schleimdrüsen als typischen Primärsitz der Lungencarcinome an und Nicolas (32) sagt: „Le lieu de prédilection de leur developpement est les glandes muqueuses." Damit steht auch das Resultat meiner Befunde im Einklang, indem mir bei Fall I, II, III und IV diese Genese ebenfalls vorzuliegen scheint. Ferner gehört hierher der Fall von Beck (22), Klüber (15), Lehmkühl (40), der Fall IV von Fröhlich (26), Perutz (41), Fall I von Rottmann (16) und 2 Fälle von Tillmanns. Ebenso ist diese Genese bei Dömenys (44) Fall VI, VII und X anzunehmen, aus seinem Fall VIII kann ich mir indes kein klares Bild machen. Die sehr eingehend histogenetisch dargestellten 3 Fälle von Ehrich (1) scheinen mir ausgesprochene Schleimdrüsencarcinome zu sein und in ihrem Verhalten meinen Fällen I – IV am nächsten zu stehen.

Betreffs des Falles IV dieser Arbeit möchte ich hervorheben, dass wir eine so gute Erhaltung der Gewebe vor uns haben, wie man sie bei derartigen Tumoren wohl noch kaum hat beobachten können, so dass wir uns darnach ein Bild des lebenden Geschwulstgewebes machen dürfen und auch manche Schlüsse auf das Wachstum in vivo zu ziehen berechtigt sind

Das Verhalten der die beginnende Carcinomentwicklung zeigenden Acini ist bereits oben beschrieben worden, wir sehen an ihnen in gleicher Weise durch alle Stadien der carcinomatösen Entartung hindurch hart an der Membrana propria und bei Mehrschichtigkeit der Geschwulstzellen in der tiefsten Schicht die Hauptstellen der Teilung und haben darin offenbar analog den von Pflüger lokalisierten physiologischen Regenerationsstellen der Epithelien, die Bildungsstätten der Carcinomzellen vor uns. Eine ähnliche Keimschicht können wir auch am Rande der Metastasen der Lymphbahnen und der Nebennieren unterscheiden.

Der bei eben diesem Fall beschriebene Durchbruch in eine Knorpelscheibe mit den fast sämtlich in Teilung begriffenen Geschwulstzellen illustriert die besonders von v. Hansemann (54) betonte Häufigkeit der Mitosen an der Peripherie von Tumoren und ist ein Beweis für das periphere Wachstum des Tumors.

Die 3. Genese endlich, der Ausgang von den Alveolarepithelien ist zwar immer bis in die neueste Zeit behauptet worden, dagegen — hierin kann ich Pässler (2) nur beistimmen — in einwandfreier Weise bisher noch nicht beschrieben worden.

Ausgehend von der Ueberlegung, die Perls (65) wohl zuerst ausgesprochen hat, dass die von dem Alveolarepithel ausgehenden Carcinome den Charakter eines Plattenepithelkrebses und Neigung zur Verhornung haben müssten, hat man gar oft leichthin beim Befund eines solchen Carcinoms den Ausgangspunkt vom Alvealarepithel proklamiert, ohne das Verhalten desselben in etwa noch erhaltenen Resten normalen Lungenparenchyms nach der Peripherie des Tumors zu genauer zu verfolgen, jedenfalls ohne es ausführlich zu beschreiben.

Aus diesem Grunde sind wohl die 2 Fälle, die Rottman (16) als Alveolarepithelcarcinom erklärt, nicht als solche anzuerkennen. Ebenso sind die Fälle von Werner (67) und Japha, der bei 2 Tumoren lediglich per exclusionem die Genese aus dem Alveolarepithel aufstellt als histologisch nicht begründet anzusehen.

Dömeny (44) dessen Untersuchungen sehr eingehende, histologische Befunde enthalten, widerspricht sich bei der Abhandlung seiner Alveolarepithelcarcinome, deren er 3 Fälle beschreibt, wenn er sagt: „. . . und endlich könnte — das ist wohl ein strittiger Punkt — ein Carcinom der Lunge von dem flachen Epithel der Alveoli ausgehen" und kurz darauf bei der Einteilung seiner Fälle plötzlich fortfährt „als typische Alveolarcarcinome lassen sich die Fälle I, III und IX auffassen." Ich halte dafür, dass wir von einem typischen Alveolarepithelcarcinom zu sprechen zur Zeit noch nicht berechtigt sind, vielmehr diesen Begriff erst durch eine genaue Analyse der in der Literatur niedergelegten Befunde und jedes neu zur Beobachtung kommenden Falles gegen die Tumoren anderer Genese abzugrenzen uns bemühen müssen.

Was nun Dömenys Fall I anlangt, so bezeichnet er ihn als einen Plattenepithelkrebs mit medullarem Charakter. Das Verhalten des Alveolarepithels beschreibt er folgendermassen: „Gegen das alveoläre Parenchym drängt die Neubildung z. T. sich in das interstitielle Gewebe vor, daneben finden sich aber an der Grenze an Stellen, wo noch Reste des alveolären Parenchyms erkennbar sind, in den Lungenalveolen neben Exsudatzellen nnd feinkörnigen Detritus, in der Wand Herde grosser Epithelzellen mit stark gefärbten, etwas gelappten Kernen, die anscheinend den Durchbruch der Neubildung aus der krebsig infiltrierten Alveolarwand in das Lumen einer Alveole darstellen." Darnach gewinnt man entschieden den Eindruck, dass es sich

nicht um eine primäre carcinomatöse Entartung des Alveolar epithels handelt, sondern um ein sekundäres Einwachsen der Geschwulstzellen aus der Metastase des interstitiellen Gewebes. Es erinnert dieses Verhalten sehr an den Befund meines Falles V, der mir auch dort weit mehr für einen sekundären metastatischen Prozess zu sprechen schien.

Bei Fall IX sagt Dömeny „es handelt sich hier mit grosser Wahrscheinlichkeit um einen Plattenepithelkrebs, welcher von Alveolarepithel ausging, sekundär in die Bronchen einbrach und nach und nach das ganze Lungenparenchym substituierte, von dem nicht einmal mehr die elastischen Fasern aufzufinden waren.“ Es liegt also hier einer von den Tumoren vor, wo von normalem Lungenparenchym nichts mehr zu erkennen ist. Damit ist aber ausgeschlossen, Uebergänge von Alveolarepithel in Carcinomentwicklung zu verfolgen und ein Urteil über diesen Ausgangspunkt kaum möglich, zumal wenn noch die Bronchialwand in Mitleidenschaft gezogen ist wie in diesem Fall.

Bevor wir zu dem Fall III von Dömeny übergehen, müssen wir noch einmal auf den Fall VI dieser Arbeit zurückkommen: Schon das makroskopische Verhalten der Schnittfläche: die diffuse Ausbreitung in lobulären Infiltrationsherden, die „weiche, eigentümlich schleimige Beschaffenheit, die Doppelseitigkeit der Veränderung, dass alles wich schon so auffallend von dem Typus der primären Lungentumorenbefunde ab, dass schon der geübte Blick, wie ihn der leider vor wenigen Monaten verstorbene Dr. Saxer besass, dazu gehörte, die makroskopische Diagnose auf „Carcinosis pulmonum“ zu stellen. In noch höherem Grade erwies sich, wie wir gesehen haben, das mikroskopische Bild als ein ganz eigentümliches und ungewöhnliches. Abgesehen von 2 älteren Beobachtungen dieser Art, die aber merkwürdiger Weise nirgends in den Veröffentlichungen der

letzten Jahre erwähnt sind, fand ich in der Dömeny'schen Arbeit 2 Fälle (III u. II), die unserem Fall VI nahe zu stehen scheinen. Wir entnehmen Dömenys Beschreibung: „Viele Lungenpartien werden von dicken Bindegewebeschwielen eingeschlossen, ihre Lungenalveolen zeigen eine völlig von der Norm abweichende Gestalt. Das Bindegewebsstroma des Alveolarsepten ist breiter, ja es kann zungen- und zapfenförmig werden, das Epithel wird hochcubisch, ja zylindrisch, nicht unähnlich dem Epithelbesatz der Alveolen in der embryonalen Lunge". Wir scheinen hier in der Tat ähnliche Vorgänge im Beginn vor uns zu haben, wie sie unser Fall hochausgebildet zeigt.

Ein weiterer, hierher gehöriger Tumor scheint mir der Fall II von Dömeny zu sein, bei dem er selbst diese Genese nicht annimmt, er sagt u. a.: „Geht man von der Betrachtung des voll entwickelten Tumors aus, so findet man längs der bindegewebigen Balken ein kompliziertes System von Spalträumen und epitheltragenden ziemlich langen und gewundenen Zotten mit kernreichem, ziemlich breitem Bindegewebegerüst. Ihr Epithel ist hoch, hellprotoplasmatisch mit grossen Kernen. Das Ganze erinnert im Aufbau und Aussehen an ein Kystoma papilliferum."

Bezüglich des Verhaltens des Alveolarepithels findet sich die Angabe, dass nirgends eine Andeutung des ursprünglichen alveolären Baues der Lunge zu sehen war. Dömeny macht daher metaplastische Epithelveränderungen an einem Teil der Bronchen für die Carcinomentwicklung verantwortlich, indem er ihre Beschaffenheit folgendermassen beschreibt: „Ein Teil der Bronchen ist etwas collabiert, sonst aber gut erhalten. Ein anderer Teil aber zeigt sowohl im Bereiche des Tumors als auch innerhalb nekrotischer oder pneumonischer Lungenpartien meist eine metaplastische Epithelveränderung: die ein-

zelnen Zellkörper sind grösser, hochcylindrisch mit zugespitztem Ende; das Epithel wird mehrschichtig, ja es treibt an einzelnen Stellen kolbig verdickte, niedere Zotten, in denen kein Gerüst sichtbar ist. Die Bronchialbumina sind teilweise mit diffus gefärbtem Detritus erfüllt". Ich kann daraus nicht den Eindruck gewinnen, dass hier wirklich eine Carcinomentwicklung vorgelegen hat und etwa gar hier der primäre Sitz zu suchen gewesen sei und denke eher, dass etwa Schrägschnitte die metaplastischen Veränderungen vorgetäuscht haben konnten. Dass auf diese Weise solche Bilder entstehen können, habe ich selbst erfahren erst kürzlich in einem ähnlichen Fall, wo dann Serienschnitte den Irrtum an den Tag brachten; aber auch wenn dies in diesem Fall nicht zuträfe, so brauchen solche metaplastische Wucherungen der Bronchen noch nicht ohne weiteres ein Carcinom zu beweisen, Friedländer (46) u. a. haben dieselben auch bei anderen, besonders chron. entzündlichen Zuständen der Lunge und spez. der Bronchen beschrieben und in der Tat scheinen ja auch in diesem Fall desquamative, bronchitische Zustände nachweisbar gewesen zu sein. Ich möchte also auch in diesem Fall nach Analogie mit meinem Fall VI ein Alveolarcarcinom vermuten.

Diesen jüngst beschriebenen Fällen, bei denen freilich, wie wir gesehen haben, der Autor selbst eine andere Genese annahm, reihen sich noch die 2 bereits erwähnten Fälle aus der Literatur der letzten 20 Jahre an, die beide von berufenster Seite in eingehendster Weise beschrieben sind, der eine von Chiari, der andere von Ribbert. Bei der Wichtigkeit der Fälle für die Frage des Alveolarcarcinoms muss ich sie ausführlich referieren.

Bei dem Fall von Chiari (3) war das makroskopische Verhalten folgendes: „der grösste Herd der Neubildung lagerte im Unterlappen der lk. Lunge, dessen Hilusteil durch sie

vollständig substituiert wurde, während in dem übrigen Unterlappen die Aftermasse vom Hilus aus nur in Form von den Bronchialverzweigungen folgenden Fortsätzen ausstrahlte" und „in Ganzen eine etwa orangegrosse Neubildung". Hierin liegt eine beträchtliche Abweichung von dem unsrigen Fall. Das mikroskopische Bild schildert Chiari mit den Worten: „Es war möglich die verzweigten Papillen, (die bei frischer Untersuchung bereits festgestellt waren) zur Anschauung zu bringen. Meist jedoch machte die Neubildung jetzt mehr den Eindruck, eines Drüsengewebes mit geschlossenen, teils rundlichen, teils spaltförmigen Hohlräumen, die mit einem gewöhnlichen, einschichtigen, sehr regelmässigen, hohen cylindrischen Epithel ausgekleidet waren und nur stellenweise geschichtetes Epithel enthielten, in welchem Falle sie dann mitunter auch von demselben ausgefüllt waren. — Verglich man solche Präparate mit den Zupfpräparaten, so konnte man sich des Gedankens nicht erwehren, dass die meist anscheinend geschlossenen Räume doch nichts anderes seien als quer und schräg durchschnittene Furchen zwischen den ganz ungemein verzweigten Papillen". Chiari hält den Zusammmenhang mit den Bronchen nach dem makroskopischen Verhalten für höchst wahrscheinlich ebenso nach dem histologischen Befund, von dem er sagt: „Inmitten der Neubildung lagerten nämlich überall Knorpelplatten von Bronchen, während an Stelle der übrigen Bronchialwandbestandteile, die auch hier mit Papillen reichlich versehene Neubildung sich fand". Chiari meint nun, dass von hier aus die Neubildung „in die Alveolen hineingewuchert" sei.

Weiter sagt er: „Eine aktive Beteiligung des Alveolarepithels an der Geschwulstbildung konnte ich nirgends sehen, ich traf vielmehr an zahlreichen Stellen regressive Metamorphose des Alveolarepithels, nämlich Verfettung derselben. Ebenso war ich nicht im Stande irgendwelche Wucherung

der Bronchialschleimdrüsen wahrzunehmen, so dass es mir statthaft schien anzunehmen, dass die Wucherung der hohen cylindrischen Epithelien ihren Ausgang vor dem Bronchialepithel genommen haben dürfte". Ebenso spreche dafür eine Proliferation des Epithels in den Bronchen in der Nachbarschaft in der von Friedländer beschriebenen Weise.

Die Aehnlichkeit dieses Tumors in seinen zentralen Partien mit meinen Fall VI ist so frappant, dass ich auch hier dieselbe Genese anzunehmen geneigt bin, um so mehr, als die Veränderung der Bronchen offenbar eine so hochgradige war, dass nur die Knorpel noch erhalten waren und wir also ebenso berechtigt sein werden, den Ersatz der übrigen Bronchialwandbestandteile durch die papillären Tumormassen als ein sekundäres Durchwachsensein von Seiten des Primärtumors zu erklären und die Metaplasie an anderen Bronchen ist ja auch, wie Chiari selbst erwähnt, bei anderen, nicht carcinomatösen Prozessen beobachtet. Dass aber ferner keine Wucherungsvorgänge in den Randpartien des Tumors aufzufinden waren liegt wohl einmal an der schlechten Erhaltung gerade dieser Partien, ausserdem aber erfahren wir, dass die Trägerin dieses Tumors 70 Jahre alt war und hochgradiger Marasmus vorlag. Es ist ja eine wohl allgemein anerkannte Tatsache, dass die malignen Tumoren spez. die Carcinome in so hohem Lebensalter wie hier einen entschieden langsameren Verlauf zeigen, sozusagen benigner werden, weniger Mitosen und Zeichen deutlichen Fortschrittes zeigen. Damit scheint mir also auch hier das Fehlen von Uebergangsbildern wohl im Einklang zu stehen und gegen die Genese aus dem Alveolarepithel nicht allzuviel zu beweisen.

Der Fall von Ribbert zeigte makroskopisch ein auffallendes Verhalten, klinisch war aus dem Sputumbefund ein Lungentumor vermutet worden: „bei der Sektion ergab sich, dass der

anatomische Befund der erkrankten rechten Lunge makroskopisch nicht für Carcinom charakteristisch war, aber die von Eichhorst untersuchten Stücke des Lungengewebes ergaben die Richtigkeit der Diagnose“.

„Die bei der Sektion angelegte Schnittfläche der Lunge bot eher das Bild einer ungleichmässigen, pneumonischen Vordichtung, als das eines Tumors. Erst ein weiterer Schnitt durch die gehärtete Lunge ergab etwas klarere Verhältnisse“.

Die Aehnlichkeit des makroskopischen Anblicks mit unserem Fall VI ist darnach eine so durchgehende, dass wir ohne Weiteres zu dem mikroskopischen Verhalten übergehen wollen: „Die mikroskopische Untersuchung der ersten Schnittfläche ergab nun, abgesehen von einem grösseren in Nekrose übergegangenen Bezirk, in der Hauptsache überall dasselbe Bild. Die alveoläre Struktur war durchweg noch erkennbar, nur erschienen die Septa vielfach verdickt. Das Lumen war angefüllt mit rundlichen und polymorphen, grossen, protoplasmatischen oft mehrkernigen epithelialen Zellen, die meist ohne besondere Anord nung an die Alveolenwand heranreichten. Oft aber war dadurch eine charakteristische Lagerung gegeben, dass die Zellen der Wand regelmässig aufsassen, und dann gewöhnlich eine hochzylindrische auch wohl keulenförmige Gestalt annahmen. Das Bindegewebe hatte sich überall erheblich vermehrt zu breiten unregelmässigen Zügen, von denen jene Verdickung vieler Alveolenwände ausging. In ihnen fand man bald mehr, bald weniger zahlreiche kleinere und grössere unregelmässige Räume, die mit Epithel ausgefüllt waren, welches polymorphe, vielfach aber zylindrische Beschaffenheit zeigte. Damit war die Diagnose Carcinom völlig sicher gestellt.

Während Ribbert die bisher beschriebenen Partien für die jüngeren hält, geht er noch besonders auf den in der zweiten Schnittfläche sichtbaren, älteren Tumorteil ein: „Der derbere

im Unterlappen befindliche Knoten, der als der primäre Tumor gelten musste, ergab folgendes Verhalten. Seine feste Beschaffenheit verdankte er einem dickfaserigen, dicht geflochtenen narbenähnlichen Bindegewebe. . . . . . . Der Charakter des Carcinoms war durch zahlreiche, kleinere und grössere, vielgestaltige Alveolen deutlich ausgeprägt, die durch polymorphe, vorwiegend aber in die Länge gezogene, zylindrische und keulenförmige Epithelien ausgefüllt waren. In vielen Räumen sassen diese in mehr oder weniger regelmässiger Anordnung nach Art eines Zylinderepithels dem Bindegewebe auf. An einer Stelle war dieses Verhalten ganz besonders ausgeprägt. Hier fanden sich zahlreiche, umfangreiche, gruppenweise gelagerte Hohlräume, die durch ein schönes, kurzzylindrisches und oft etwas keulenförmiges Epithel in typischer Weise ausgekleidet wurden und hier und da papilläre Erhebungen nach innen zeigten. Das Lumen wurde durch regellos angeordnete Zellen ausgefüllt“.

Ueber das Verhalten der Bronchen sagt Ribbert weiter: „eine genetische Beziehung zu Bronchen war freilich nicht mehr festzustellen. Die Wand einzelner Bronchen zeigte ebenfalls krebsige Struktur und dadurch eine oft erhebliche Verdickung, aber hier handelte es sich offenbar um ein Eindringen des Carcinoms aus der Umgebung in die Schleimhaut.“

Da Ribbert in dem nach seiner Ansicht als primär anzusehenden Knoten des Unterlappens keine Wucherung des Alveolarepithels fand, so hält er natürlich von seinem Standpunkt aus die gerade für die Genese so wichtigen Wucherungsbefunde am Rande des Tumors nicht für massgebend, sondern für eine sekundäre Wachstumserscheinung, und lässt die Genese im Ungewissen mit dem Hinweis auf die Resultate seines „pathologischen Wachstums“, die Schlüsse histogenetischer Art aus so vorgeschrittenen Tumoren als wertlos erwiesen. Mir

scheinen umgekehrt gerade jene Randpartien bezw. die jüngeren Teile dieses Tumors gerade wie in meinem Fall ein fortschreitendes multiples Eintreten des Alveolarepithels in dem carcinomatösen Prozess zu illustrieren.

Bezüglich der Aetiologie der primären Lungenkrebse ist mehrfach bis in die neueste Zeit auf die häufig beobachtete Combination dieser Tumoren mit chronischer Phthise hingewiesen worden. Nachdem zuerst Friedländer(21) und Schwalbe(20) Cancroide beschrieben hatten, die sich in der Wand phthisischer Cavernen entwickelten, hat besonders Kurt Wolf(34) und (35) und neuerdings Dömeny dieses Zusammentreffen von chronischer Tuberkulose der Lunge mit primären Lungencarcinomen als ein besonders wichtiges Kapitel dieser Frage hervorgehoben. Ich möchte glauben, dass auf diesen Punkt kein allzugrosses Gewicht gelegt werden darf und wir keine wesentliche Förderung der Aetiologiefrage der Lungencarcinome von dieser Seite erwarten dürfen.

Die Bildung von Cancroiden in der Wand von Lungencavernen, wie sie von Friedländer, Schwalbe und in zwei Fällen von Kurt Wolf sich beschrieben findet, scheint mir ausserdem mehr in das Gebiet der Narbenkrebse als der der primären Lungencarcinome zu gehören.

Bei der enormen, durch von Behring wieder betonten Ausbreitung der Tuberkulose und dem erdrückenden Prozentsatz von Phthisen und vollends inaktiven Tuberkulosen in unseren Leichenbefunden, ist die häufige Combination primärer Lungentumoren mit chronischer Tuberkulose der Lunge kaum wunderbar, ja man müsste bei Annahme aetiologischer Beziehungen darnach ein häufigeres Vorkommen der primären Lungencarcinome beobachten.

Wenn ich nach diesem Exkurs nochmals die Fälle zusammenfasse, in denen mir eine Genese der Lungencarcinome

vom Lungenalveolarepithel vorzuliegen schien, so sind es ausser dem selbst beobachteten Fall VI Dömeny's Fall II und III, der Fall von Chiari und von Ribbert, und das Resultat wäre etwa folgendes:

Makroskopisch scheint den primär vom Alveolarepithel sich entwickelnden Carcinomen eine weiche Beschaffenheit der Schnittfläche, eine diffuse Ausbreitung nach Art pneumonischer, in Verkäsung übergehender Infiltrationsherde eigen zu sein; mikroskopisch: Erhaltung des alveolären Baus der Lunge, kubische bis hochcylindrische ein- und mehrschichtige, wandständige Zellen mit grossen Kernen und Neigung zur Bildung echter Papillen, deren Gerüst, von einem in den älteren Teilen der Neubildung reichlich entwickelten Bindegewebegerüst geliefert wird. Im Ganzen ein gleichmässiges, diffuses. multicentrisches Wachstum.

Damit soll der Versuch gemacht sein, an der Hand der eigenen Beobachtungen und der in der Literatur niedergelegten eine Skizze des primären Alveolarcarcinoms zu entwerfen, während das fertige Bild, soweit wir bei dem ewigen Werden in der Pathologie überhaupt von etwas Fertigem reden dürfen, der Zukunft vorbehalten bleiben muss, denn es fehlt uns zur Zeit noch die Fülle des Materials besonders auch kleiner beginnender derartiger Processe, das zu gewinnen eine dankbare Aufgabe sein wird.

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Geheimrat Marchand für die Ueberlassung des Materials, die Leitung und Anregung während dieser Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen, ebenso den Herren Assistenten, vor allem Herrn Privatdozent Dr. Riesel für die Unterstützung mit Rat und Tat.

Literatur.

1. W. Ehrich, Ueber das primäre Bronchial- u. Lungencarcinom (mit 3 Fällen). I.-D. Marburg 1891.
2. H. Pässler, Ueber das primäre Carc. d. Lunge. Virch. Archiv Bd. 145, (1896).
3. Chiari, Zur Kenntnis der Bronchialgeschwülste. Prager med. Wochenschrift 1883, No. 51.
4. Ribbert, Bemerkungen zu e. Fall von prim. Lungencarc. Deutsche med. Wochenschr. 1896, No. 11.
5. — Beiträge zur Histogenese des Carcinoms. Virch. Arch. 1894.
6. — Ueber die Histogenese u. des Wachstums des Carcinoms. Virch. Arch. Bd. 144, (1895).
7. — Ueber die Entstehung der Geschwülste. Deutsch. med. Wochenschrift 1895, (No. 1—4).
8. M. Kaminski, Ein prim. Lungencarc. mit verhornt. Plattenepithel. I.-D. Greifswald 1898.
9. J. Benkert, Das prim. Lungencarc. I.-D. Freiburg i. B. 1897.
10. Cahen, Beiträge zur Histolog. d. prim. Lungenkrebses. I.-D. Würzburg 1896.
11. Parow, Ein Fall v. prim. Lgencarc. I.-D. Greifswald 1896.
12. Hermann, Ein Fall von prim. Lgencarc. I.-D. Greifswald 1895.
13. Hitz, J., Beitrag zur Kasuistik d. prim. Lgencarc. I.-D. Zürich 1897.
14. Mayer, Hermann, Ueber d. prim. Bronchialcarcinom. I.-D. Freiburg i. B. 1897.
15. Klüber, J,. „Ein Fall v. Bronchialcarc. u. Lungencyste I.-D.“ Erlangen 1898.
16. Rottmann, H., Ueber prim. Lgencarc. I.-D. Würzburg 1898.
17. Rubinstein, H., Zur Histogenese d. prim. Lungenkrebses. Sitzgsbericht d. Naturforschergesellschaft d. Univ. Jurjeff Bd. 12, 1898.
18. Jacobson, Prim. Lungen- und Mediastinaltumoren. Festschrift für Lazarus 1899.

19. Siegert, Histogenese des primär. Lgenkrebses. Virch. Arch. Bd. 134, (1893).
20. Schwalbe, Entwicklg. eines Carc. in e. Caverne. Virch. Archiv Bd. 149.
21. Friedländer, Cancroid in e. Lungencaverne. Fortschr. d. Med. Bd. III 1885, No. 10.
22. Beck, H., Prager Zeitschrift für Heilkunde. V. Bd., pg. 466.
23. Körner, Ein Fall v. prim. Lgenkrebs. Münch. med. Wochenschrift 1888.
24. Linser, P., Ueber einen Fall v. congenit. Lungenadenom. Virch. Arch. Bd. 147, p. 281.
25. Bargum. K., Ein Fall v. prim. Krebs d. Trachea u. des rechten Bronchus. I.-D. Kiel 1897.
26. Fröhlich, E., Ueber d. prim. Lgencarc. I.-D. Berlin 1899.
27. Rosenthal, F., Ueber e. Fall v. prim. Lgencarc. I.-D. München 1899.
28. Schnorr, Rob., Ein Fall v. prim. Lgenkrebs. I.-D. Erlangen 1891.
29. Tillmann, 3 Fälle von prim. Lgencarc. I.-D. Halle 1889.
30. Meunier, H., Un cas de cancer Bronchique. Arch. sep. de med. 1895.
31. Levi, L., D'un cas de cancer bronchopulmonaire. Arch. gen. de med. 1893.
32. Nicolas, Ch. G., Tumeurs · épitheliales primitives de bronches. Nancy 1899.
33. Bernheim, Revue medic. de l'Est 1899.
34. Wolf, Kurt, Der primäre Lungenkrebs. Fortschritte d. Med. 1895.
35. — Ein Fall v. prim. Pflasterepithelkrebs d. Lunge. Münch. med. Wochenschr. Bd. XXXII u. XXXIII.
36. Simonds, Münch. med. Wochenschr. Bd. XCIII. S. 189.
37. Reinhard, Arch. f. Heilkunde Bd. 19, S. 368.
38. Hinterstoisser, Wiener klin. Wochenschrift 1899.
39. Ernst, P., „Ein verhornender Plattenepithelkrebs des Bronchus.“ Ziegler's Beiträge XX 1896.
40. Lehmkühl, Ueber d. prim. Lgncarc. I.-D. Kiel 1893.
41. Perutz, I.-D. München 1897.
42. Degen, I.-D. Zürich 1897.
43. Lübbe, I.-D. Kiel 1896.
44. Dömeny, P., Zur Kenntnis des Lungencarc. Zeitschr. f. Heilkunde 1902, S. 407.
45. E. Ponfick, Ueber Epithelwucherungsvorgänge b. pathol. Zuständen d. Lunge. Verhandlg. d. deutsch. pathol. Gesellschaft in Aachen 1901.
46. Friedländer, C., „Experimentaluntersuchungen über chron. Pneumonie und Lungenschwindsucht.“ Virch. Arch. Bd. LXVIII, S. 325.

47. Marchand, „Ueber die Beziehungen der path. Anat. zur Entwicklungsgesch. besonders zur Keimblattlehre." Verhandlg. d. deutsch. path. Gesellschaft, München 1900.
48. — „Ueber Gewebswucherung u. Geschwulstbildung mit Rücksicht auf die parasitäre Aetiologie der Carcinome." Deutsche med. Wochenschr. 1902, No. 39 u. 40.
49. v. Hansemann, „Studien über Specif., Altruismus und Anaplasie d. Zellen." Berlin 1893.
50. — „Kritische Bemerkungen über die Aetiologie d. Carcinome." Berliner kl. Wochschr. 1894, No. 1.
51. — „Ueber den Begriff u. das Wesen d. Anaplasie." Virch. Arch. Bd. 162, S. 549.
52. — „Ueber die Stellung d. Adenoma malignum in d. Onkologie." Virch. Arch. Bd. 161.
53. — „Ueber patholog. Anatomie u. Histologie des Carcinoms." Deutsch. med. Wochenschr. 1901, No. 33.
54. — ;,Die mikroskop. Diagnose der bösartigen Geschwülste." 2. Aufl. Berlin 1902.
55. Selberg, F., „Das maligne Adenom." Virch. Arch. Bd 160, S. 552.
56. Petersen, „Beiträge zur Lehre von Carcinom." Beiträge zur klin. Chirurgie Bd. 32, 1902.
57. O. Lubarsch, „Pathologie der Geschwülste." Ergebnisse d. allg. path. Anat. v. O. Lubarsch u. R. Ostertag, 7. Jahrgg. 1900/01.
58. — Die Metaplasie u. ihre Bedeutung für die Geschwulstlehre." Bergmann 1901, Wiesbaden.
59. — Pathologische Anatomie u. Krebforschung. Bergmann 1902.
60. A. v. Kölliker, „Ueber den feineren Bau der Lunge." Verhandlgen. d. physik. med. Gesellschaft i. Würzburg, Bd. XV. 1881.
61. N. de la Croix, „Die Entwicklung des Lungenepithels b. menschl. Foetus u. s. w." Arch. f. mikrosk. Anat. Bd. XXII, 1883.
62. Ziegler, E., Ueber die Genese der Geschwülste. Münch. med. Wochschr. 1898, No. 10.
63. Birch-Hirschfeld, Lehrbuch d. pathol. Anatomie.
64. Langhans, Krebs d. Trachea und Bronchen. Virch. Arch. 53. Bd. 1878.
65. Perls, Virch. Arch., Bd. 56.
66. Versé, M, Die Hystogenese der Schleimhautcarcinome. I.-D. Leipzig 1903.
67. Werner, M., Ein Fall von prim. Lgencarc. I.-D. Erlangen 1891.

Lebenslauf.

Ich, Walther Heinrich Kretschmer, wurde am 5. April 1877 als Sohn des Pfarrers N. Kretschmer und seiner Ehefrau Pauline geb. Lang in Langenburg (Württemberg) geboren. Dort und später in Weingarten, wohin 1884 meine Eltern übergesiedelt waren, erhielt ich meine erste Schulbildung, von Ostern 1887 an besuchte ich das Gymnasium in Ravensburg, wo ich Herbst 1896 das Zeugnis der Reife erhielt. Hierauf bezog ich die Universität Tübingen, um Medizin zu studieren und bestand daselbst Sommer 1898 das Tentamen physicum. Sodann studierte ich zunächst in München, dann in Berlin und wandte mich im Sommer 1900 nach der Universität Leipzig, wo ich im März 1902 die ärztliche Approbation erhielt. Darauf wurde ich Volontärassistent am path. Institut Friedrichshain in Berlin, sodann Volontär an der Kgl. Landeshebammenanstalt in Stuttgart und bin seit Oktober 1902 Assistent an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Heidelberg.

Während meiner Studienzeit hörte ich die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren Professoren und Privatdozenten:

In Tübingen: Eimer†, Froriep, Grützner, Hesse, Hüfner, Koken, Küster, Lange, v. Lenhorsék, Oberbeck†, Freiherr v. Pechmann†, Siemerling, Vöchling, Weitz.

In München: Angerer, Bauer, Bollinger, Klaussner, Schmaus, F. Voit, Ziegler.

In Berlin: Exc. v. Bergmann, Ewald, Gerhardt†, König sen., König jun., Langerhans, Lesser, Mendel, Zinn.

In Leipzig: Böhm, Curschmann, Flechsig, Friedrich, A. Hoffmann, Hofmann, Köster, Marchand, Riehl, Sattler, Saxer†, Soltmann, Spalteholz, Schwarz, Trendelenburg, Zweifel.

Allen diesen Herren, meinen hochverehrten Lehrern, spreche ich meinen aufrichtigen Dank aus.
